

PAT-NO: JP401038096A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 01038096 A

TITLE: CRYSTALLINE AZITHROMYCIN DIHYDRATE AND ITS  
PREPARATION

PUBN-DATE: February 8, 1989

INVENTOR-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
ALLEN, DOUGLAS JOHN MELDRUM	N/A
NEPVEUX, KEVIN MICHAEL	N/A

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
PFIZER INC	N/A

APPL-NO: JP63168637

APPL-DATE: July 6, 1988

INT-CL (IPC): C07H017/08, A61K031/70

ABSTRACT:

NEW MATERIAL: Nonhygroscopic dihydrate of crystalline azithromycin (9-deoxo-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A) represented by the formula.

USE: An antibacterial agent.

PROCESS: This compd. is obtd. by dissolving 9-deoxo9a-aza-9a-homoerythromycin A in chloroform, adding formic acid and formaldehyde, carrying out reflux under heating, cooling, dilution with water and adjustment to pH 10.5 with an alkali, obtaining hygroscopic azithromycin monohydrate from the aq. phase, stirring it together with THF and diatomaceous earth, carrying out filtration, adding water to the resultant filtrate, further adding hexane and carrying out granulation, filtration, washing and drying.

COPYRIGHT: (C)1989,JPO

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭64-38096

⑤Int.Cl.<sup>4</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑬公開 昭和64年(1989)2月8日  
C 07 H 17/08 B-7417-4C  
// A 61 K 31/70 ADZ 7431-4C  
審査請求 未請求 請求項の数 3 (全4頁)

⑭発明の名称 結晶性アジスロマイシン2水和物及びその製法

⑯特 願 昭63-168637

⑰出 願 昭63(1988)7月6日

優先権主張 ⑱1987年7月9日⑲世界知的所有権機関(WO)⑳PCT/US87/01612

⑳発 明 者 ダグラス・ジョン・メ アメリカ合衆国コネチカット州レッドヤード、レイクサイド・ドライブ 41

㉑発 明 者 ケヴィン・マイケル・ アメリカ合衆国コネチカット州オールド・セイブルツク、ネグユー ストーン・ボート・ロード 2

㉒出 願 人 ファイザー・インコー アメリカ合衆国ニューヨーク州ニューヨーク市イースト・ボレーテッド フォーティセカンド・ストリート 235

㉓代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外4名

## 明 細 書

(従来の技術及び発明が解決すべき課題)

## 1 発 明 の 名 称

結晶性アジスロマイシン2水和物及びその製法

## 2 特 許 請 求 の 範 囲

1 結晶性アジスロマイシン2水和物。

2 結晶性アジスロマイシン2水和物の製造方法において、少なくとも2モル当量の水の存在下でテトラヒドロフランおよび(C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>)脂肪族炭化水素の混合物から結晶化することよりなる上記の方法。

3 炭化水素がヘキサンである請求項(2)記載の方法。

## 3 発 明 の 詳 細 な 説 明

(産業上の利用分野)

本発明は、アジスロマイシン(9-デオキシノ-9-アザ-9-メチル-9-ホモエリスロマイシンA)の有用な新しい形、すなわちこれの非吸湿性2水和物およびその製法に関するものである。

アジスロマイシンは、エリスロマイシンAから誘導される広範囲の抗細菌性を有する化合物である、9-デオキシノ-9-アザ-9-メチル-9-ホモエリスロマイシンAの一役名である。アジスロマイシンはブライト(米国特許第4,474,768号)およびコブレヘル等(米国特許第4,517,359号)によって別々に発見された。これらの特許の中では“N-メチル-11-アザ-10-デオキシノ-10-ジヒドロエリスロマイシンA”という名前が用いられている。

本発明で用いるより系統的な名称は“有機化学のIUPAC命名法、1979年版”、パーガモン・プレス、1979年、第68~70、459、500~503頁、の環の広がりおよび置換に関する命名法に基づく。

エタノールおよび水から予じめ結晶化されたもので(たとえば、米国特許第4,474,768号の実施例3)、アジスロマイシンは吸湿性/水和物として得られた(詳しくは以下の製造1を参照)。

吸湿性であるため、先の1水和生成物を、一定で再現性のある含水率を有する形で製造かつ維持することは非常に難しいことである。静電問題(たとえば、流注、短絡の可能性のあるダスティング)を避けるために一般に必要とされるより高い相対湿度レベルでは、1水和物は様々な量の水を捕え易く、その量はさらす時間および相対湿度の正確な値によって決まるので、配合の際の取扱いが特に難しい(以下の製造1を参照)。このような問題は、アジスロマイシンの配合を助ける相対湿度条件の下で本質的に非吸湿性である安定な2水和物に関する本発明によって解消される。

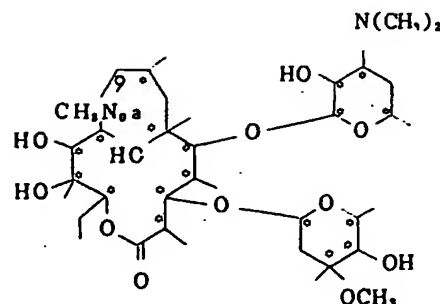
(課題を解決するための手段)

本発明は、少なくとも2モル当量の水の存在下でテトラヒドロフランおよび脂肪族( $C_3-C_7$ )炭化水素から結晶化することによって製造されるアジスロマイシンの有用な新しい形、すなわち結晶性で非吸湿性の2水和物に関する。

すが、実質的に純粋なもの、たとえばn-ヘキサン、シクロヘキサンまたはメチルシクロヘキサンでもよい。好ましい炭化水素溶剤は純粋なn-ヘキサンの沸点に近い範囲の沸点を有するいわゆる“ヘキサン”である。

本発明は実施が容易である。ブライトまたはコブレヘル等(上記)に従ってアモルファス形であるいは1水和物(これは吸湿性であるため1モル当量を越す水を含んでいるかもしれない)として製造したアジスロマイシンをテトラヒドロフラン中に溶解する。本方法の初期段階に必要な温度は限定されないで、周囲温度を一般に用いて、加熱および冷却にかかるコストを避ける。さらに、収率を最高にし、溶解、労務および装置コストを最小にするために、テトラヒドロフランの容積をほぼ最少、たとえば基質1kg当り溶剤2ℓに保つ。この段階で存在しうるような不溶性不純物も、従来の戸過法で容易に除去される。必要ならば、上記混合物を活性炭で脱色してもよい。必要ならば、取扱いを容易にするために、戸過前に高濃縮

アジスロマイシンの式:



を有する。これは不飽和中心を含まないエリスロマイシンAから誘導され、従ってこれらの中心(○)の各々でエリスロマイシンAと同一の立体化学配置を有する。系統的にエリスロマイシンA誘導体と命名されるこの化合物は9-デオキソ-9-アザ-9-メチル-9-ホモエリスロマイシンAと呼ばれる。

“脂肪族( $C_3-C_7$ )炭化水素”という表現は低沸点炭化水素溶剤、しばしば特定の沸点範囲を有する混合物、たとえば“ペンタン”、“ヘキサン”、“ヘキサン類”等と一般に呼ばれるものを指

混合物を( $C_3-C_7$ )炭化水素の一部で希釈してもよい。入ってくる水の容積が1モル当量をはるかに越える、たとえば2モル当量に近づくならば、混合物を短時間の間 $MgSO_4$ のような乾燥剤上で乾燥するのが好ましい。特に、炭化水素溶剤を戸過前に加えたならばそうである。結晶性2水和物を得るには、全体の水含有量が少なくとも2モル当量に相当するレベルとなるかつ一般に約3~4モル当量のレベルを越えない十分な量の水を、生じる透明な溶液へ加える。系の中に存在する水のレベルは、擬草のカール・フィッシャー測定によって容易にモニターされる。水を加えた後、炭化水素溶剤を(あるいは戸過前に混合物を前もって希釈していたのであれば、さらに炭化水素溶剤を)加え、所望の2水和生成物を結晶化させる。本方法のこの段階は周囲温度(たとえば17~30℃)で行なうことができるが、初めの結晶化を促進するために、少し高い温度(たとえば30~40℃)で行なうのが好ましい。用いる炭化水素溶剤の全容積は一般に、テトラヒドロフランの容積の少な

くとも約4倍である。炭化水素の容積はこれより多くてもよいが、コストを低小にするために一般に避ける。いったん結晶化が完了したら、通常周囲温度での粒状化期間(たとえば3~24時間)の後、生成物を戸過により回収する。生成物は通常真空乾燥して有機溶剤を除く(20~40℃にて、周囲温度が都合よい)。水和水の減少を避けるために、粗発分および水含有量を一般に乾燥させている間留し、テトラヒドロフランおよび炭化水素のレベルが通常0.25%未満に下がり、水含有率が理論値(4.6%)の0.3%以内となるようにする。

#### (作用)

本発明の2水合物を含めたアジスロマイシンは人を含む哺乳動物における感染しやすい細菌性伝染病の治療に有用な広い範囲の抗細菌活性を有する。

アジスロマイシン2水合物は、前記ブライトの米国特許第4,474,768号で詳述されている方法および量に従って、人間の感染しやすい細菌性

感染症の治療の際に処方および投与される。

#### (実施例)

本発明を以下の実施例によって説明する。しかしながら、本発明がこれらの実施例の詳細に限定されないことは無効なことである。

#### 実施例1

##### 非吸湿性アジスロマイシン2水合物

##### 方法A

製造1の吸湿性1水合物(100g、水含有率3.1%)、テトラヒドロフラン(220ml)および珪藻土(5g)を500mlの三角フラスコ中で一密にし、30分間攪拌し、戸過し、20mlのテトラヒドロフランで洗浄した。戸液および洗浄液を一密にしたものを3l丸底フラスコへ移した。この溶液を磁しく攪拌し、H<sub>2</sub>O(20ml)を加えた。5分毎に、磁しく攪拌しながら、ヘキサソ(1800ml)を5分間にわたって加えた。18時間の粒状化期間の後、戸過し、10mlのヘキサソで1回洗浄することによって生成物を回収し、真空乾燥したところ、カール・フィッシャーによ

るとH<sub>2</sub>Oが4.6±0.2%の表題の生成物89.5gが得られた。

##### 方法B

製造1の吸湿性1水合物(197.6g)およびテトラヒドロフラン(430ml)を反応器に入れ、この混合物を攪拌して乳白色の溶液を得た。これに活性炭(10g)および珪藻土(10g)を加え、15分間攪拌し、次いで800mlのヘキサソで希釈し、250mlの洗浄用ヘキサソと共に珪藻土の結物の上から吸引戸過した。戸液と洗浄液を一密にしたものをヘキサソで希釈して2500mlにし、そして34℃に温めた。攪拌しながら24.7mlのH<sub>2</sub>Oを加えた。この混合物を室温に冷却し、5時間粒状化し、方法Aと同様に生成物を回収および乾燥したところ、177.8gの表題の生成物が得られた。

2水合物は126℃(ホットステージ、10°/分)で急に溶融する。差動走査熱量計(加熱速度、20℃/分)から、127℃で吸熱性であることが分かる。熱重量分析(加熱速度、30℃/分)から

は、100℃で1.8%の、150℃で4.3%の重量減少であることが分かる。IR(KBr)3953、3553、3488、2968、2930、2888、2872、2827、2780、2089、1722、1664、1468、1426、1380、1359、1344、1326、1318、1282、1270、1252、1187、1167、1157、1123、1107、1082、1050、1004、993、977、955、930、902、986、879、864、833、803、794、775、756、729、694、671、661、637、598、571、526、

495、459、399、374、321および207cm<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_D^{26} = -4.14^\circ (c=1, \text{CHCl}_3)$ 。

C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>·2H<sub>2</sub>Oとして計算値:

C 58.14; H 9.77; N 3.57; OCH<sub>3</sub> 3.95; H<sub>2</sub>O 4.59

実測値:

C 58.62; H 9.66; N 3.56; OCH<sub>3</sub> 4.11; H<sub>2</sub>O 4.49

中和当量(1:1  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  中 0.5NHCℓ):

計算値: 37.45      実測値 39.3.4

水含有量 4.1% (理論値より下) よりさらに少し乾燥した2水和物の試料は相対湿度33%、75%または100%で水をすみやかに捕えて2水和物に対する理論的水含有量(4.6%)となった。相対湿度33%および75%では、水含有量は少なくとも4日間、本質的に一定のままであった。相対湿度100%では、水含有量はさらに約5.2%まで上昇し、次の3日間は本質的に一定のままであった。

18%の相対湿度に保った同じ2水和物の試料は徐々に水を失っていった。水含有量は4日で2.5%、12日で1.1%となった。

#### 製造例 1

##### 吸湿性アジスロマイシン 1 水和物

コプルヘル等の米国特許第4,517,359号のメチル化法およびブライトの米国特許第4,474,768号の結晶化法に実質的に従って行なう。9-デオキソ-9 $\alpha$ -アザ-9 $\alpha$ -ホモエリスロマイシン

からは100℃で2.6%の重量減少、150℃で4.5%の重量減少であることが分った。水含有量は3.92%、エタノール含有量は1.09%であった。

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_{11}$  として計算値(エタノールおよび水含有量について補正した):

C 58.46; H 9.78; N 3.74; アルコキシ 4.67

実測値:

C 58.40; H 9.29; N 3.50; アルコキシ 4.52

1水和物の試料(水含有量3.2%)を相対湿度18%にて14日間維持した。この試料は初めの24時間の間に水を失って、理論的水含有量(2.35%)を有する1水和物となった。この水含有量はその後14日間実質的に一定のままであり、14日で2.26%の値が記録された。

相対湿度33%では、同じ1水和物試料の水含有量は5.6%に急上昇し、そこで少なくとも3日間、実質的に安定であった。同様に相対湿度75

A (以前は11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンAと呼んでいた; 100g、0.218モル)を攪拌しながら400mlのCHCℓ<sub>3</sub>に溶解した。ギ酸(98%; 10.4ml、0.436モル)およびホルムアルデヒド(37%; 16.4ml、0.349モル)を4~5分にわたって加え、混合物を20時間、逆流加熱した。この混合物を周囲温度まで冷却し、400mlのH<sub>2</sub>Oで希釈し、50%NaOHでpH10.5に調整した。水性層を分離し、新しいCHCℓ<sub>3</sub> 100mlで2回抽出した。有機層を一掃にし、真空中で350mlにストリップし、450mlのエタノールで2回希釈し、再び350mlにストリップし、最後に1時間にわたって1000mlのH<sub>2</sub>Oで希釈した。約250mlの水の添加後、スラリーが現われるのに15分かかった。戸越し、空气中で50℃にて24時間乾燥することにより、残留の生成物85gを回収した。融点は136℃であった。示差熱分析(加熱速度20℃/分)から142℃で吸熱性であることが分った。熱重量分析(加熱速度30℃/分)

%および100%では、水含有量は急上昇したが、次に少なくとも3日間、各々6.6%および7.2%の一層高いレベルで維持された。

代理人 弁理士 湯 浅 恭 三  
(外4名)